Aus der Abteilung für Zahnerhaltung
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. P. Riethe
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Untersuchung der schleimhautschützenden Wirkung von roßkastanienextrakt- und hesperidinhaltigen Versuchszahnpasten im Doppelblindversuch

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
WOLFGANG PETER
aus Hindelang

1984

Aus der Abteilung für Zahnerhaltung
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. P. Riethe
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Untersuchung der schleimhautschützenden Wirkung von roßkastanienextrakt- und hesperidinhaltigen Versuchszahnpasten im Doppelblindversuch

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
WOLFGANG PETER
aus Hindelang

1984

Dekan:	Professor Dr. H. D. Waller
1. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. P. Riethe
2. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Körber

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	PHARMAKOLOGIE VON HESPERIDIN UND ROSSKASTANIENEXTRAKT	4
2.1.	Pathophysiologische Grundlagen	4
2.1.1.	Entzündung	4
2.1.2.	Bindegewebs-Gefäßreaktion auf eine Noxe	4
2.1.3.	Gingivale Entzündung	4
2.1.4.	Anatomische und physiologische Anmerkungen	4
2.1.5.	Plaque als Noxe	5
2.1.6.	Gingivale Gefäßreaktion auf die mikrobielle Noxe	6
2.1.7.	Gefäßpermeabilität und Sulcusfluid	6
2.1.8.	Folgen der erhöhten Gefäßpermeabilität	7
2.2.	Vorkommen, pharmakologische Wirkung und therapeutische Anwendung in der Mundhöhle	8
2.2.1.	Roßkastanienextrakt	8
2.2.2.	Hesperidin	9
2.3.	Pharmakokinetische und zahnpastenspezifische Einflüsse auf die Konzentration am Wirkort	11
2.3.1.	Konzentration am Wirkort	11
2.3.2.	Schleimhautpermeabilität	12
2.3.3.	Aescinverteilung nach lokaler Applikation	12
2.3.4.	Aescindosis und Zahnpastengrundlage	13
2.3.5.	Oberflächenaktivität	13
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	14
3.1.	Probanden, Material und Methode	14
3.1.1.	Untersuchungsziele	14
3.1.2.	Probanden	14
3.1.3.	Zahnbürste	14
3.1.4.	Zahnpasten	14
3.1.5.	Methode	15

3.1.6.	Versuchsablauf	16
3.2.	Meßorte und Indizes	18
3.2.1.	Versuchszähne	18
3.2.2.	Plaque-Index	18
3.2.3.	Gingiva-Index	20
3.2.4.	Sulcus-Blutungs-Index	21
3.2.5.	Sulcus-Fluid-Flow-Rate (SFFR)	22
3.2.6.	Meßmethoden der Sulcus-Fluid-Flow-Rate	22
3.2.7.	Interpretation der Periotronwerte	23
3.2.8.	Lage des Meßstreifens am Sulcus	23
3.2.9.	Eigene Meßmethodik der SFFR	24
3.3.	Vorversuch zum Einfluß der Eindringtiefe des Meßstreifens auf den Meßwert der SFFR	26
3.4.	Versuch zum Verlauf der SFFR-Meßwerte während einer experimentellen Gingivitis	27
4.	ERGEBNISSE DES VERSUCHES ZUR TESTUNG HESPERIDIN- UND ROSSKASTANIENEXTRAKT-HALTIGER ZAHNPASTEN	28
4.1.	Klinische Beobachtungen	28
4.1.1.	Gingivitis	28
4.1.2.	Verletzungen durch die Zahnbürste	28
4.1.3.	Aphthöse Läsionen	28
4.1.4.	Gingivostomatitis	29
4.1.5.	Parästhesie	29
4.1.6.	Parotisschwellung	29
4.1.7.	Sensible Zahnhälse	30
4.1.8.	Psychische Belastung	30
4.2.	Statistische Ergebnisse	31
4.2.1.	Meßergebnisse und statistische Auswertung	31
4.2.2.	Veränderungen der statistischen Auswertung bei Berücksichtigung aller Probanden	36
4.2.3.	Korrelation zwischen den einzelnen Indizes	37

5.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	38
5.1.	Therapeutische Wirksamkeit der getesteten Stoffe	38
5.2	Nebenwirkungen	39
5.3.	Experimentelle Gingivitis und SFFR-Messung	40
6.	ZUSAMMENFASSUNG	42
7.	LITERATURVERZEICHNIS	43

1. EINLEITUNG

In den letzten zwei Jahrzehnten vollzog sich eine Akzentverschiebung bei der Weiterentwicklung und der Verkaufswerbung von Zahnpasten. Die kosmetische Funktion trat zugunsten der prophylaktischen Funktion in den Hintergrund. Der Schutz "vor Karies und Parodontose" wurde zum ersten Kriterium für die Güte einer Zahnpasta.
Zahnpasten sind nach der Definition des "American Association Council on Dental Therapeutics" Zubereitungen, die in Verbindung mit einer Zahnbürste zur Reinigung der Zähne dienen, oder nach Riethe kosmetische, prophylaktische und/oder therapeutische Hilfsmittel für die Zahngesundheit (Riethe, 1974).
Für den prophylaktischen oder therapeutischen Effekt der Zahnpasten sind zwei Wirkungsmöglichkeiten zu unterscheiden:
Erstens enthalten übliche Zubereitungen Putzkörper und Tenside (Riethe, 1974; Salzmann, 1975). Durch die Putzkörper wird die zur Zahnreinigung notwendige Zeit verkürzt, bzw. bei kürzerer Putzdauer die Effektivität der mechanischen Zahnreinigung erhöht (Arbter, 1976; Flores de Jacoby, Thor und Lange, 1975; Riethe, 1976; Rateitschak, Renggli, Mühlemann, 1978). Somit wird die dentale Plaque, die Ursache für Karies und entzündliche Parodontopathien, vermindert. Tenside unterstützen die Wirkung von Putzkörper und Zahnbürste (Wannemacher, 1961).
Zum zweiten kann oder soll eine Schutzwirkung von speziellen Wirkstoffen ausgehen, die den Zahnpasten beigemengt werden. Dazu gehören in erster Linie die Fluoridverbindungen zur Kariesprävention (Fluoridsymposium Würzburg, 1983; König, 1977; Wagner und Weinert, 1981), spezielle Enzyme (Rotgans, 1979), antimikrobiell wirksame Stoffe wie Chlorhexidin und Derivate (Löe, 1973; Löe, Schiött, Glavind und Karring, 1976) oder Aminionen (Mühlemann, 1983) und eine große Anzahl gingivo-spezifischer Substanzen.

Im Rahmen dieser Arbeit interessieren die gingivo-spezifischen Zusätze. Salzmann (1975) und Riethe, Schmelzle, Schwenzer (1980) geben eine Übersicht über die große Zahl dieser Stoffe mit zumeist gingivotropen, adstringierenden oder entzündungshemmenden Wirkungen.

Die Wechselwirkung von Bakterien und Gingivageweben soll durch Schutz der letzteren beeinflußt werden.
Am Rande erwähnt, weil andere Medikamententräger verwendet wurden, seien Versuche, die gingivale Entzündungsreaktion mit Antibiotika (Löe, Theilade, Jensen, Schiött, 1967), Glucocorticoiden oder Prostaglandinsynthese-Hemmstoffen (Been and Engel, 1982; Burger, 1976; Lange, Renggli, Alai Omid und Mühlemann, 1975; Waite, Saxton, Young, Wagg and Carbett, 1981) zu verändern. Verschiedentlich wurden die Wirkungen einiger gingivo-spezifischer Zusätze zu Zahnpasten getestet. Hirt und Mühlemann (1956) fanden eine signifikante, allerdings nur diskrete Besserung der Zahnfleischentzündung durch vitaminhaltige Zahnpasten. Eine signifikante Besserung im Vergleich zu einer Placebopaste ergab auch die Untersuchung von Bayer (1972) für eine Wirkstoffkombination. Keinen nachhaltigen Einfluß auf die Entzündungshemmung dagegen schreiben Lange, Lübbert und Alai Omid (1975) den von ihnen untersuchten Stoffgemischen zu. Nach Rateitschak, Renggli, Mühlemann (1978) haben die gingivotropen Zahnpastenmedikamente noch kaum eine praktische Bedeutung. Kritisch äußert sich auch der Arzneimittelausschuß des Bundesverbandes der deutschen Zahnärzte (1978) zur angeblichen Wirkung von Zahnpastenwirkstoffen "gegen Parodontose" und fordert einen objektiven Wirkungs- bzw. Unschädlichkeitsnachweis für gingivo-therapeutische Stoffe. Mittel und Substanzen aus der Volksmedizin, deren pharmakologische Wirkung von anderen Sparten der Medizin her nicht ausreichend gesichert erscheinen, sollten mit anerkannten Indices auf ihre Wirksamkeit hin getestet werden (Lange, 1977).

Ein solcher Wirkungsnachweis ist bei der oft milden, nicht unmittelbar feststellbaren Wirkung der Zahnpastenzubereitungen nur schwer zu erbringen. Problematisch ist er auch dadurch, daß die Wirkstoffe in Ergänzung zur mechanischen Zahnreinigung wirken sollen und nicht anstatt dieser - Zahnpasten sind nach der Definition von Riethe Hilfsmittel. Wird die mechanische Zahnreinigung in den Versuchsablauf mit einbezogen, können, bedingt durch die statistische Streuung, eventuelle geringe Wirkungen schwer von Zufallsabweichungen unterschieden werden.
Darüber hinaus bedarf es, um zu zuverlässigen Aussagen über ein Produkt zu kommen, mehrerer umfangreicher klinischer Studien, die durch

Langzeitversuche (Ketterl, 1975) und pharmakologische Untersuchungen ergänzt werden müssen. Diese Versuche sind oft sehr kostspielig und erfordern eine große Zahl von Probanden, die nicht immer zu erreichen ist. Da andererseits aus der humanmedizinischen Forschung bekannt ist, daß von potentiellen Wirkstoffen nur ein kleiner Teil in die Produktion kommt, der größte Teil aber wegen Unwirksamkeit, Nebenwirkungen, produktionstechnischen oder finanziellen Gründen ausgeschlossen wird, sind begrenzte orientierende Untersuchungen berechtigt, die Anhaltspunkte für weiteres Vorgehen geben können.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei pflanzliche Stoffe, mit aus der Humanmedizin bekannter gefäßprotektiver Wirkung, Roßkastaniensamenextrakt und Hesperidin, als Zusatz zu einer Markenzahnpasta im klinischen Versuch getestet. Da so gut wie keine Literatur über die Verwendung dieser Stoffe in Zahnpasten vorliegt, werden die pathophysiologischen Grundlagen für ihre (mögliche) Wirkung bei gingivaler Entzündung, ihre Wirkmechanismen und allgemeine Voraussetzungen zur Wirkung von Zahnpastenzusätzen vorangestellt.

2. PHARMAKOLOGIE VON HESPERIDIN UND ROSSKASTANIENEXTRAKT

2.1. PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

2.1.1. Entzündung

Entzündung wird definiert als komplexer Reaktionsvorgang des Gefäß-Bindegewebe-Apparates auf eine körperliche Schädigung. Bei bakteriellen Noxen ist die Wechselwirkung von Wirt und Parasit entscheidend für Form, Verlauf und Intensität der Entzündung, wobei im allgemeinen dem Zustand des Wirtes die größere Bedeutung zukommt (Zollinger, 1975).

2.1.2. Bindegewebs-Gefäßreaktionen auf eine Noxe

An den Bindegewebsgefäßen können nach Reizen oder Verletzungen folgende Veränderungen beobachtet werden: Änderungen im Verlauf, Kaliber und Durchfluß der kleinen Blutgefäße, erhöhte Gefäßpermeabilität für Plasmaproteine, lokales Ödem, zudem erhöhter Lymphabfluß bei eiweißreicher Lymphe; Leukozytenemigration aus dem zirkulierenden Blut in das extravasale Gewebe (Hurley, 1978).

2.1.3. Gingivale Entzündung

Grundsätzlich unterscheidet sich das gingivale Entzündungsgeschehen nicht von der Reaktion anderer Gewebe. Es erhält aber seinen besonderen Charakter durch die anatomische und physiologische Eigenart des Überganges Zahn-Zahnfleisch, des dento-gingivalen Verschlusses und durch den Einfluß auf den Zahnhalteapparat.

2.1.4. Anatomische und physiologische Anmerkungen

Die epithelialen Gewebsanteile der Gingiva umfassen zwei strukturell und funktionell verschiedene Epitheltypen. Das nicht-keratinisierende Saumepithel und das keratinisierende orale Gingivaepithel (Schröder, 1976). Die Unterschiede an der Grenzfläche Epithel-Bindegewebe spiegeln sich im darunterliegenden Gefäßverlauf. Die Gefäße unter

dem gesunden Saumepithel verlaufen netzartig und gerade, die Gefäße der oralen Gingiva entsprechend der zapfen- bzw. leistenartigen Verzahnung bogenförmig (Egelberg, 1966a).

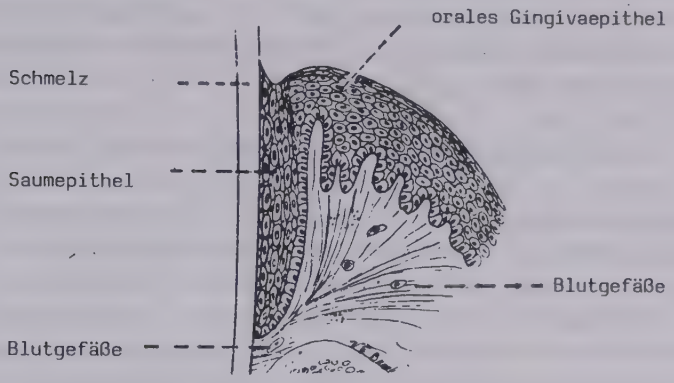


Abb. 1: Längsschnitt durch die dento-gingivale Verbindung (Nach Stern, 1981).

Das Saumepithel hat im Vergleich zum oralen Gingivaepithel eine doppelt so hohe Umsatzrate, eine höhere Permeabilität und eine andere Entstehung. Es kann sich pathologisch zum Taschenepithel verändern. Weiter sind kollagene Fasern Bestandteil des dento-gingivalen Verschlusses und der Verbindung Zahn-Alveolarknochen (Schröder, 1976).

2.1.5. Plaque als Noxe

In einem grundlegenden Versuch zeigten Löe, Theilade und Jensen (1965), daß nach Aussetzen jeglicher Mundhygiene die dentale Plaque am Zahnfleischrand quantitativ zunahm und ihre Zusammensetzung änderte. Bei allen Versuchspersonen (mit zuvor gesunder Gingiva) entwickelte sich innerhalb 10 bis 21 Tagen eine marginale Gingivitis. Zacharisson (1968), Mühlemann und Son (1971) konnten diese Ergebnisse bei Studenten, Lindhe, Hamp und Löe (1973) im Tierversuch bestätigen.
Abweichend davon berichten Mackler und Crawford (1973), daß von 3 bis 6 Jahre alten Kindern nur wenige eine Gingivitis entwickelten,

trotz großer Plaqueakkumulation und 27 Versuchstagen.
Die Entzündungsreaktion des Bindegewebes entsteht durch Plaqueprodukte und deren Wechselwirkung mit den Abwehrmechanismen des Wirtes. Enzymatische, zytotoxische und phlogene Mechanismen sind erforscht worden (Rateitschak, Renggli, Mühlemann, 1978). Den immunologischen Vorgängen wird besondere Aufmerksamkeit zugewendet (Marggraf, 1983 sowie Page und Schröder, 1981).

2.1.6. Gingivale Gefäßreaktionen auf die mikrobielle Noxe

Veränderungen der gingivalen Endstrombahn bei parodontalen Erkrankungen wurden vielfältig erforscht und in ihrer Bedeutung diskutiert (Franke, 1964; Fröhlich, 1964; Stallard, 1967). Am Ort der frühesten Gewebsveränderungen, der dento-gingivalen Kontaktzone, fand Egelberg (1966a) bei chronisch entzündeter Gingiva statt des netzartigen einen oft bogenförmigen Verlauf der epithelnahen Gefäße, die damit Epithelproliferationen folgten. Die Anzahl der Gefäße erschien ihm erhöht. Söderholm und Egelberg (1973) untersuchten histologisch die Gefäßreaktionen nach Einstellung der Mundhygiene. Nach 4 - 7 Tagen beobachteten sie Gefäßerweiterungen, nach 11 - 17 Tagen Veränderungen im Verlauf, dies besonders im venösen Teil. Payne, Page, Ogilivie und Hall (1975) beschrieben nach 2 - 4 Tagen ohne Mundhygiene an den Gefäßen unterhalb des Saumepithels eine Vaskulitis und Veränderungen des perivaskulären Kollagens. Die Zahl der neutrophilen Granulozyten war vermehrt.

2.1.7. Gefäßpermeabilität und Sulcusfluid

Im gesunden Gewebe sind die Gefäße voll permeabel für Wasser und kleine Moleküle, aber in nur sehr geringem Umfang für größere Moleküle, z. B. Albumin. Erhöhte Permeabilität entsteht durch gehäuftes Auftreten von Lücken zwischen den Gefäßendothelzellen und wird durch das Komplementsystem, Mediatoren wie Histamin, Serotonin und Bradykinin, möglicherweise aber auch durch direkte Schädigung der Endothelzellen verursacht (Hurley, 1978). Gavin (1969) nennt emigrierende Leukozyten als entscheidende Faktoren der Gefäßpermeabilität. Ist die Kapazität des Lymphsystems erschöpft, führt der aus osmotischen Gründen erhöhte Wasseraustritt zum Ödem und an der Gingiva zum Flüssigkeitsaustritt durch

das durchlässigste Epithel, das Saumepithel bzw. das Taschenepithel. Sulcusflüssigkeit kann gesammelt werden (Egelberg, 1966b; Pashley, 1976). Zudem sind die Venolen des Saumepithels am stärksten von der Permeabilitätserhöhung betroffen (Söderholm, Attström, 1977). In einer großangelegten Studie untersuchte Egelberg (1966c-e) den Zusammenhang von Gefäßpermeabilität und Sulcusfluid. Er legte Filterpapierstreifen an den Sulcusrand und benutzte die Carbon-labelling Methode für Rückschlüsse auf die Permeabilität. Bei gesunder und chronisch entzündeter Gingiva maß er kein Sulcusexsudat, im Gegensatz zur akut entzündeten Gingiva. Er schloß weiter aus den Ergebnissen der Markierungsversuche auf eine nur leicht erhöhte Permeabilität bei chronischer Gingivitis. Im Gegensatz zur gesunden Gingiva zeigten die Gefäße eine gesteigerte Bereitschaft zur Permeabilitätserhöhung.
Unbeeinflußt von den Veränderungen der Gefäßpermeabilität ist die für die unspezifische Abwehr so wichtige Leukozytenemigration, die durch andere Mediatorensysteme verursacht wird (Schultz-Haudt und Sölna, 1966; Hurley, 1978).

2.1.8. Folgen der erhöhten Gefäßpermeabilität

Die biologische Funktion der Permeabilitätserhöhung besteht in einer gesteigerten Lymphdrainage, Verdünnungseffekten und der Fibrinausschwemmung in das Gewebe (Büchner, 1966). Es kommt zur Einwirkung von Serumproteinen auf Gewebsproteine, Veränderungen von Gewebeproteinen durch lysosomale Enzyme aus Entzündungszellen und Einwirkung von Proteasen auf Gewebskollagene (Lange, 1977). Durch den Plasmaverlust steigt der Hämatokrit und der Gefäßwiderstand. Das Ödem bewirkt einen extravasalen Druckanstieg auf die Gefäßwand, deren Verengung sich ebenfalls im erhöhten Widerstand niederschlägt. Die erhöhte Gefäßpermeabilität wird als Hauptursache der Stase und ihrer negativen Folgen für die Mikrozirkulation angesehen (Büchner, 1966).
Am Zahnfleischrand führt das Ödem zur Bildung von Pseudotaschen mit möglichem Einfluß auf Wachstumsbedingungen, Zusammensetzung und Pathogenität der Plaque.

2.2. VORKOMMEN, PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNG UND THERAPEUTISCHE ANWENDUNG IN DER MUNDHÖHLE

2.2.1. Roßkastanienextrakt

Die Roßkastanie (Aesculus hippocastanum) wird seit der Jahrhundertwende als Heilpflanze mit den Indikationen Hämorrhoiden und Krampfadern empfohlen (Artauld de Vevey, 1908). Unter dem Überbegriff Roßkastanienextrakt können sich Auszüge aus verschiedenen Organen des Baumes mit unterschiedlichen Wirkstoffen befinden. Im Blatt findet sich besonders das Flavonglykosid Quercitrin und Quercetin, in der Rinde der Zweige das Cumaringlykosid Aesculin und Aesculetin, im Samen 8 - 26% des Saponins Aescin, Stärke, Zucker, Eiweiß und in geringen Mengen Gerbstoffe, Flavonglykoside, Purinderivate und Vitamine (Hoppe, 1975).

Aescin (Escin) wurde in tierexperimentellen Untersuchungen als Wirkstoff des Samenextraktes erkannt (Lorenz und Marek, 1960). Die kapillarabdichtende Wirkung wurde mittels Petechientest und verschiedener Entzündungsmodelle geprüft. Die maximale Wirkung trat dabei erst 16 Stunden nach der i.v. Gabe und bei intakter Nebennierenrinde auf. Orzechowski (1965) unterscheidet zwischen zwei Wirkungen: einer sofortigen, direkten, ödemabsaugenden Wirkung und einer verzögert einsetzenden, indirekten Wirkung über die Glucocorticoide der Nebennierenrinde. Rotkopf und Vogel (1976) weisen auf eine spezifische Wirkung auf die Gefäßwände der Venolen und Kapillaren hin, wobei Aescin gerade auf die Entzündungsphase einwirken soll, in der Bradykinin eine dominierende Rolle spielt. Ob weiter eine venentonisierende Wirkung vorhanden ist, ist umstritten (Jacker, 1977).
Aescin ist ein Antiexsudativum und kein Antiphlogistikum (Vogel und Übel, 1960).

Orale Aescinpräparate werden in der Zahnmedizin zur postoperativen Ödemprophylaxe und -therapie empfohlen (Riethe, Schmelzle, Schwenzer, 1980).
Ein aescinhaltiges Gel wurde erfolgreich bei chirurgischen und

parodontalchirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle getestet (Bertrand, 1981).
In einer kosmetologischen Studie beschreiben Proserpio, Gatti und Genesi (1980) die Verwendung von Aescin bzw. Roßkastanienextrakten in Zahnpasten. Nach ihnen übt Aescin einen wohltuenden, nützlichen und vorteilhaften Effekt bei Gingivitis und Parodontitis aus, da es, in richtigen Dosen Zahnpasten und Mundwässern zugesetzt, den Tonus des Zahnfleisches verbessern und die Blutungstendenz reduzieren soll. Sie geben eine Dosis von 0,25% Aescin an, machen jedoch keine Angaben über entsprechende pharmakologische oder klinische Untersuchungen.
Roßkastanienrindenextrakt wird einer Markenzahnpasta zugesetzt (Weleda).

2.2.2. Hesperidin

Hesperidin gehört zur Stoffgruppe der Bioflavonoide. Es besteht aus dem Flavanon Hesperitin und ist am C-7 Atom mit dem Disaccharid Rutinose verbunden.

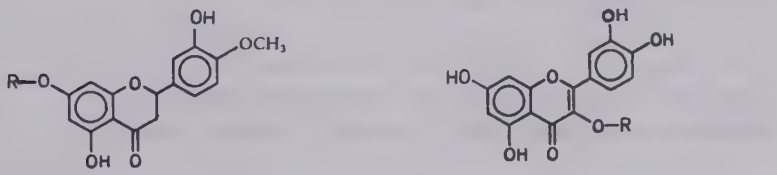


Abb. 2: Strukturformeln von Hesperidin (Hesperitin-O-7-Rutinosid) und Rutin (rechts) zum Vergleich; R = Rutinose (nach Wagner, 1980)

Flavonoide sind im Pflanzenreich weit verbreitet und in fast allen Pflanzenorganen als zellsaftlösliche, gelbe Pigmente vorhanden. Hesperidin kommt besonders in Paprikaschoten und in Saft und Schale von Citrusfrüchten vor, woraus es auch gewonnen wird (Wagner, 1980).

Die pharmakologische Wirkung ist der des Rutins vergleichbar: Verstärkung der Vitamin-C-Wirkung, Verringerung einer pathologisch erhöhten Kapillarpermeabilität, Verringerung der Kapillarbrüchigkeit (Wagner, 1980).
Hesperidin und andere Bioflavonoide wurden als Vergleichssubstanzen zu Aescin getestet. Dabei wurden unterschiedliche Wirkmechanismen festgestellt: die Bioflavonoide hemmen besonders Makromoleküle beim Kapillaraustritt und wirken nicht nur auf die initiale Entzündungsphase wie Aescin (Aichinger, Giss, Vogel, 1964; Vogel, Marek, Oertner, 1968).
Hesperidin wirkt zusammen mit Ascorbinsäure als Antagonist der Hyaluronidase (Berezovskaya, 1967).

Medikamente mit Hesperidin sind selten, da von den Bioflavonoiden fast ausschließlich das Rutin therapeutisch angewendet wird. Dies gilt auch für die Zahnmedizin; hier besteht eine Indikation für Rutinpräparate in der Ödemprophylaxe und -therapie (Riethe, Schmelzle, Schwenzer, 1980).
Hesperidin ist in der Rezeptur eines Mund-Rachen-Therapeutikums aufgeführt (Tetesept-Pastillen; Hellwig, 1980).

Aescin und Bioflavonoide sind als vorwiegend protektiv antiödematös wirkende Substanzen zu bezeichnen (Fischer, 1971).

2.3. PHARMAKOKINETISCHE UND ZAHNPASTENSPEZIFISCHE EINFLÜSSE AUF DIE KONZENTRATION AM WIRKORT

2.3.1. Konzentration am Wirkort

Die Stärke der Reaktion eines Pharmakons ist durch den zeitlichen Verlauf der Konzentration der wirksamen Form am Wirkort bedingt. Für Substanzen, die an den Schleimhautgefäßen wirken sollen, bedeutet das bei lokaler Applikation mittels Zahnpasten, daß sie aus dem Zahnpasten-Speichelgemisch auf der Schleimhautoberfläche in die Gefäße diffundieren müssen. Sie unterscheiden sich damit von anderen Zahnpastenwirkstoffen wie Fluoriden, Adstringentien, Chemotherapeutika oder Tensiden, die direkt auf Schmelz, Schleimhaut, Bakterien oder Nahrungsreste einwirken können. Voraussetzung für eine Wirkung ist weiter, daß sie nicht vorher durch andere Zahnpastenbestandteile inaktiviert werden. Hier ist an die Probleme mit den Fluoriden zu erinnern (Wagner und Weinert, 1980).
Anhand dreier Problemfelder sei versucht, die komplexen Zusammenhänge darzustellen:

Problemfeld 1: Zahnpasta
Verträglichkeit mit anderen Stoffen, Inaktivierung durch andere Stoffe, Haltbarkeit.

Problemfeld 2: Zähneputzen
Dauer des Putzens, Menge der Zahnpasta, Menge des Wirkstoffes, Verdünnung durch Speichel, Verteilung auf Zähne, Gingiva, Mukosa.
Adsorption an der Gingiva, Diffusion in die Epithelien, Diffusion durch die verschiedenen Epithelien ins Bindegewebe; Verteilung im Bindegewebe; Konzentration am Wirkort Blutgefäß; Metabolisierung; Abtransport.

Problemfeld 3: Nach dem Zähneputzen
Verbliebene Restmenge; Rückdiffusion vom Epithel in den Speichel; Diffusionsvorgänge zwischen Epithel-

oberfläche, Epithel, Bindegewebe, Gefäßen; Konzentration am Wirkort Blutgefäß; Metabolisierung; Abtransport.

2.3.2. Schleimhautpermeabilität

Der Durchlässigkeit der oralen Schleimhaut kommt sowohl für das gingivale Entzündungsgeschehen als auch für die Wirksamkeit von topisch applizierten Medikamenten größte Bedeutung zu. Für die Penetration von Drogen, Toxinen und infektiösen Agentien ins darunterliegende Bindegewebe ist die Barrierefunktion der Epithelien ein wichtiger Parameter (Squierer, Johnson, 1975). Diese Funktion ist an zwei anatomische Strukturen geknüpft, die membran-verkleidende Granula-Region (membrane coating granules) und die Basallamina der Epithelzellen (Alfano, Chasens, Masi, 1977). Im dentogingivalen Verbindungsepithel, dem Saumepithel fehlen jedoch die Granula, außerdem sind die Interzellularräume größer und die Anzahl der Desmosomen geringer als in anderen oralen Epithelien (Schröder, 1976).
Entsprechend ist die Permeabilität des Saumepithels größer als die des Gingivaepithels (Schröder, 1976) und der oralen Mukosa (Jensen und Folke, 1974). Höher permeabel als das Saumepithel ist das (pathologische) Taschenepithel (Müller-Glauser und Schröder, 1982). Steinberg, Joseph und Evans (1981) zeigten, daß das Penetrationsvermögen zweier Stoffe sowie ihre Verteilung auf Bindegewebe, Epithel, Periost und Blut sehr unterschiedlich sein kann. Neben Größe, Form, Ladung und chemischer Reaktionsbereitschaft haben Faktoren wie Phagozytose (Gavin, 1969) und Immunisierung (Tolo, 1974) Einfluß auf die Penetrationsrate.

2.3.3. Aescinverteilung nach lokaler Applikation

Untersuchungen über die Permeabilität der Gingiva für Aescin/Roßkastaniensamenextrakt oder Hesperidin bzw. über die Verteilung dieser Stoffe nach lokaler gingivaler Applikation und die notwendige Dosis sind nach meinem Literaturstudium nicht durchgeführt oder nicht veröffentlicht.
Bertrand (1981) beschreibt zwar (wie schon erwähnt) die erfolgrei-

che Anwendung von Aescin in Gel-Form, doch ohne Angabe von Konzentration und Menge.
Nach kutaner Applikation untersuchte Lang (1974) die Aescinverteilung im Tierversuch. Es wird zu einem beträchtlichen Teil von der Haut adsorbiert, relativ hohe Konzentrationen treten in den unter der Haut liegenden Geweben auf, während die Permeation das Blut oder in innere Organe (Nebennierenrinde!) sehr gering ist.

2.3.4. Aescindosis und Zahnpastengrundlage

Der Zusatz von Aescin zu Zahnpasten verlangt Berücksichtigung der Zahnpastengrundlage. Bei transparenten Gel-Zahnpasten auf Carboxyvinyl oder Glycerin-Silikonbasis treten außer höheren Produktionskosten keine besonderen Probleme auf. Nur kleine Prozentanteile von Aescin oder Roßkastanienextrakt können dagegen Zahnpasten mit Calciumcarbonat zugefügt werden, während für Calcium-Phosphat-Zahnpasten die Dosis höher gewählt werden muß (0,25%). Die Carbonatstruktur wird unstabil, falls die Aescindosis 0,1% überschreitet. Dies gilt nicht für das Phosphatsystem, das auf Grund seiner leichten Acidität besser für den ziemlich niedrigen pH von Aescin geeignet ist (Proserpio, Genesi, Gatti, 1980).

2.3.5. Oberflächenaktivität

Aescin ist wie alle Saponine oberflächenaktiv. Diffundiert (als Hypothese) nur ein kleiner Teil in die Schleimhaut, dann addiert sich die Wirkung des Restes zu der der Tenside. Wannemacher (1970) weist darauf hin, daß Zusatzstoffe die Tensidwirkung verstärken können und fordert, die Gesamtkonzentration an Tensiden auf 2% zu begrenzen.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. PROBANDEN, MATERIAL UND METHODE

3.1.1. Untersuchungsziele

Ziele der Untersuchung waren:

1. Klinische Wirksamkeitsprüfung von roßkastanienextrakt- und hesperidinhaltigen Zahnpastenzubereitungen im Doppelblindversuch mit Hilfe verschiedener Indizes.
2. Feststellung eventueller Nebenwirkungen bei ihrer Anwendung.
3. Untersuchungen zur experimentellen Gingivitis und zur Messung der Sulcus-Fluid-Flow-Rate.

3.1.2. Probanden

36 Studenten der vorklinischen und klinischen Semester und 4 wissenschaftliche Mitarbeiter der Zahn-, Mund- und Kieferklinik in Tübingen erklärten sich bereit, an dem Versuch teilzunehmen. Die 40 Probanden wiesen keine auffälligen Entzündungen des marginalen Parodontiums auf. Es wurden keine Taschentiefen größer als 3 mm gemessen. Das Durchschnittsalter betrug 24 Jahre (19 - 37 Jahre). 6 der Teilnehmer waren weiblichen, 34 männlichen Geschlechtes.

3.1.3. Zahnbürste

Jeder Teilnehmer erhielt als Versuchszahnbürste eine Multituft-Zahnbürste der Firma blend-a-med, die in Frankreich unter dem Namen Parozahnbürste vertrieben wird. Ihre Borstenbündel stehen in 3 Längs- und 10 Querreihen und bilden ein relativ kleines Borstenfeld der Breite 8 mm und der Länge 24 mm.

3.1.4. Zahnpasten

Die Versuchspasten bestanden aus drei verschiedenen Zubereitungen. Sie wurden in weißen Metalltuben mit fortlaufenden Nummerierungen ge-

liefert. Farbe, Geschmack und Konsistenz der Zubereitungen waren angeglichen. Die Verteilung der Nummern auf die Zubereitungen oblag dem Zufall und war nach den Regeln des Doppelblindversuches während des Untersuchungszeitraumes dem Probanden und dem Untersucher unbekannt, um eine Beeinflussung auszuschließen.

Folgende Zubereitungen wurden verwendet:

Paste 1: Placebopaste und Grundlage der zwei Versuchszahnpasten war die normale blend-a-med Zahnpasta. Sie enthält u.a. Harnstoff, Allantoin (ein osmotisches Diuretikum, Azulen (den entzündungshemmenden Wirkstoff der Kamille), Na-monofluorphosphat und als Tensid medizinische Seife. Das Poliermittel ist Calciumcarbonat (Harndt, 1983).

Paste 2: Der blend-a-med Zahnpasta war 0,55% Roßkastaniensamenextrakt, der ca. 20% Aescin enthielt, zugesetzt.

Paste 3: Der blend-a-med Zahnpasta war 0,15% Hesperidin zugesetzt.

3.1.5. Methode

Es wurde die von Hirt und Mühlemann (1956) beschriebene und auch von anderen Autoren (Arbter, 1976; Beyer, 1972; Flores de Jacoby, Thor und Lange, 1975; Lange, Lübbert, Alai Omid, 1975; Wachtel, 1982) angewandte Methode zur Testung der (medikamentösen) Wirkung von Zahnpasten auf die Gingiva übernommen. Mit gingivalen Entzündungsindizes, die mit histologischen Entzündungsbildern korrelieren, werden bei einer Probandengruppe die Veränderungen an der Gingiva während einer definierten Gebrauchsphase der Zahnpasten erhoben und zwei oder drei Wirkstoffpasten gegen eine Placebopaste im Doppelblindversuch getestet. Durch die statistische Auswertung erfolgt abschließend die Beurteilung der Versuchsergebnisse in Form von Wahrscheinlichkeitsaussagen.
Die Methode wurde dahingehend modifiziert, daß bei allen Probanden zur Anfangsuntersuchung eine leichte gingivale Entzündung durch Aussetzen der Mundhygiene über zehn Tage provoziert wurde.

3.1.6. Versuchsablauf

Zu Versuchsbeginn erfolgte bei jedem Probanden eine mechanische Zahnreinigung mit Handinstrumenten und eine Politur mit Gummikelch und fluorfreier Politurpaste, um ein plaque- und entzündungsfreies Gebiß als Ausgangssituation zu erhalten.

Die Probanden wurden gebeten, danach auf jede Mundhygiene zu verzichten, d.h. nicht Zähne zu putzen, keine Zahnseide oder Zahnhölzer zu benutzen, nicht mit Mundwasser zu spülen (insbesondere nicht mit fluor-, chlorhexidin- oder alkoholhaltigen Mundwässern), nicht exzessiv Kaugummi zu kauen oder scharfe Bonbons zu lutschen. Ihre Ernährungsgewohnheiten sollten sie beibehalten, jedoch ausgiebigen Zuckerkonsum vermeiden.

Anfangs-, Zwischen- und Enduntersuchung wurden 10, 17 bzw. 24 Tage nach der Zahnreinigung durchgeführt. Dieser Zeitabstand ermöglichte die Untersuchung am gleichen Wochentag und zur jeweils selben Tageszeit, womit tageszeitliche Schwankungen minimiert werden sollten.

Nach der Bestimmung des Plaque-Index wurde trockengelegt und die Sulcus-Fluid-Fließrate mit dem Periotron-Gerät gemessen, abschließend die Entzündungswerte gemäß dem Sulcus-Blutungs- und dem Gingiva-Index festgestellt.

Nach der Anfangsuntersuchung erhielt jeder Teilnehmer eine Zahnbürste, eine Versuchszahnpasta und die Anweisung, damit 2x täglich 3 Minuten lang zu putzen. Es wurde die modifizierte Bass-Technik und die Systematik nach Riethe (1974) empfohlen. Die Zahnpasta sollte etwa das Borstenfeld bedecken, jede weitere Mundhygiene unterbleiben.

Auf Wunsch wurde den Teilnehmern nach Ende des Versuches nochmals die Zähne gereinigt und abschließend fluoridiert.

Für Zahnreinigung und Untersuchungen stand mir eine Behandlungseinheit zur Verfügung.

3.2. MESSORTE UND INDIZES

3.2.1. Versuchszähne

Die Indizes wurden an den von Ramfjord (1959) angegebenen Zähnen erhoben: im Oberkiefer an den Zähnen 16, 21, 24; im Unterkiefer an den Zähnen 36, 41 und 44. Diese Zähne sind nach Ramfjord repräsentativ für das gesamte Gebiß.
Bei vier Probanden wurde wegen eines fehlenden bzw. überkronten Ramfjord-Zahnes am gruppengleichen Nachbarzahn gemessen.

3.2.2. Plaque-Index

Es wurde der Plaque-Index nach Silness und Löe (1963) angewandt. Die Meßwerte wurden an vier Stellen der Versuchszähne erhoben, bukkal, lingual, im mesialen Approximalraum von lingual, im distalen von bukkal.
Die Plaque wurde nicht angefärbt.

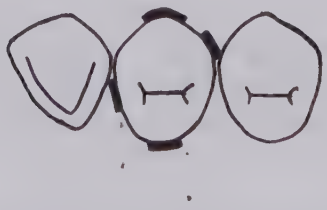


Abb. 3: Meßstellen für den Plaque-Index

Der Index berücksichtigt die Plaque nur in der unmittelbaren Nachbarschaft der Gingiva und beurteilt Ausbreitung und Dicke (Löe, 1967).

Bewertungsgrade

0 Keine Plaque neben der marginalen, bzw. papillären Gingiva erkennbar. Auch nicht mit der Sonde zu entdecken.

1 Ein hauchdünner Bakterienbelag nahe der marginalen, bzw. papillären Gingiva. Mit bloßem Auge kaum sichtbar. Aber durch Schaben mit der Sonde an den Oral-, Fazial- oder Approximalflächen ist Plaque wegwischbar.

2 Weiche Zahnbeläge neben der marginalen Gingiva und im Interdentalbereich gut sichtbar. Interdentalraum nicht ganz ausgefüllt.

3 Deutliche, dicke Zahnbeläge neben Zahnfleischrand, oft weit auf Krone übergreifend. Interdentalraum mit Belag ganz ausgefüllt.

Berechnung: $PI = \frac{\text{Summe der Bewertungsziffern}}{\text{Zahl der bewerteten Flächen}}$

3.2.3. Gingiva - Index

Als ein Maßstab zur Beurteilung der marginalen Entzündungen wurde der Gingiva-Index von Löe und Silness herangezogen. Er korreliert mit dem auf den gleichen Prinzipien beruhenden Plaque-Index in der Annahme, daß zwischen der Dicke der Plaque auf dem Zahn und dem Entzündungsgrad der Gingiva ein ursächlicher Zusammenhang besteht (Löe, 1967). Seine Korrelation mit histologischen Entzündungsmerkmalen wurde von Krekeler und Riede (1981) erneut bestätigt.

Bewertungsgrade

0 Entzündungsfreie Gingiva. Die Gingiva ist blaßrosa bis rosa. Nach dem Trocknen erscheint die Oberfläche der Gingiva matt. Der Stippelungsgrad variiert. Die Palpation mit einem stumpfen Instrument läßt die Gingiva fest erscheinen.

1 Es liegen leichte Entzündungssymptome vor. Die marginale Gingiva ist rötlich bis blaurot verfärbt und leicht ödematös geschwollen. Aus der Zahnfleischfurche kann auf digitalen Druck farbloses Exsudat entleert werden.

2 Die marginale Gingiva zeigt mittlere Entzündungssymptome. Es besteht eine rote bis blaurote Farbe und eine leicht ödematöse Schwellung. Bei Palpation kommt es zu Blutungen.

3 Kennzeichnend für eine starke Entzündung. Es besteht eine auffallende Rot- bis Blaufärbung und eine starke ödematöse Schwellung, außerdem Neigung zu Spontanblutungen und zum Teil Ulcerationen.

Berechnung: $GI = \frac{\text{Summe der Bewertungsziffern}}{\text{Zahl der bewerteten Einheiten}}$

3.2.4. Sulcus-Blutungs-Index

Der Sulcus-Blutungs-Index (SBI) wurde von Mühlemann und Mazor (1958) sowie Mühlemann und Son (1971) definiert. Nach ihren Untersuchungen ist die Reizblutung das erste und führende Zeichen einer Gingiva-Entzündung (Mühlemann und Son,1971). Dies konnte bei Vergleichsuntersuchungen zwischen SBI und GI bestätigt werden (Curilovic, Axelsson, 1980). Die Sondierung an den beim Plaque-Index beschriebenen Stellen erfolgte mit einer stumpfen Parodontalsonde (Hu Friedy PCP 11) nach den Kriterien von Mühlemann (1974).

Bewertungsgrade

0 Gesund aussehende P- und M-Einheiten. Auf schonungsvolle, stumpfe Sondierung des Sulcus nicht nachblutend.

1 Scheinbar gesunde P- oder M-Einheiten, ohne Verfärbung oder Schwellung, jedoch bei schonungsvoller Sondierung des Sulcus bzw. des Taschenfundus treten nach 1 - 15 Sekunden kleine Blutungspunkte auf.

2 Blutung nach der Sondierung und entzündungsbedingte Farbveränderung der Einheit. Keine Schwellung oder makroskopisches Ödem.

3 Blutung nach der Sondierung und Farbveränderung und leichte ödematöse Schwellung von P oder M.

4 Blutung bei Sondierung und Farbveränderung und offensichtliche Schwellung oder
Blutung bei Sondierung und offensichtliche Schwellung (keine Farbveränderung).

5 Blutung bei Sondierung und Spontanblutung und Farbveränderung, starke Schwellung ohne oder mit Ulzeration.

Berechnung: $SBI = \frac{\text{Summe der Bewertungsziffern}}{\text{Zahl der bewerteten Einheiten}}$

3.2.5. Sulcus-Fluid-Flow-Rate (SFFR)

Seit den Versuchen von Brill und Krasse (1958) wurde die gingivale Sulcus-Flüssigkeit intensiv erforscht. Sie wird als zellhaltiges, entzündliches Exsudat betrachtet (Cimasoni, 1983) und vermehrt zur Diagnostik gingivaler Entzündungen herangezogen. Als Maß wird meistens die Menge des Exsudates verwendet.
Die Korrelation der SFFR mit histologischen und klinischen Entzündungskriterien wurde wiederholt geprüft. Dabei kamen die meisten Autoren zu positiven Aussagen (Zusammenstellung bei Cimasoni, 1983 und Wachtel, 1982).
Lange (1973) betrachtet die Bestimmung der Sulcus-Flüssigkeits-Fließ-Rate als die exakteste Methode zur objektiven Erfassung des Entzündungsgrades der Gingiva. Er fordert, das Verfahren verstärkt zur Objektivierung klinischer Untersuchungsbefunde in der experimentellen Parodontologie heranzuziehen.

3.2.6. Meßmethoden der Sulcus-Fluid-Flow-Rate

Die Sulcus-Flüssigkeit wird in Glaskapillaren oder auf Filterpapierstreifen gesammelt. Die Auswertung der Streifen erfolgt durch Anfärben der durchtränkten Areale mit Ninhydrin und der planimetrischen bzw. longitudinalen Ausmessung der gefärbten Flächen (Z'graggen, 1970).
Eine neuere Möglichkeit ist die elektrische Messung der gesammelten Flüssigkeitsmenge. Die speziellen, genormten Meßstreifen werden zwischen die zwei Kondensatorpole des halbautomatischen Meßgerätes (Har 600), "Periotron" genannt, gebracht und die durch die Flüssigkeit erzeugte Feldänderung in einen digitalen Wert umgerechnet (Spranger, 1980; Wachtel, 1982).
Die elektrische Auswertung korreliert mit der Ninhydrin-Methode (Lange und Topoll, 1979; Suppipat and Suppipat, 1977).

3.2.7. Interpretation der Periotronwerte

Es existiert keine allgemein anerkannte und einheitliche Interpretation der Periotronwerte in Bezug auf gingivale Entzündungsgrade.

Folgende Vorschläge wurden gemacht:

Spranger (1980):	0 - 10	gesundes Parodont
	10 - 40	beginnende Gingivitis
	ab 40	etablierte Gingivitis oder marginale Parodontitis

(Intrakreviculäre Messung, 10 s, vestibulär an den mittleren oberen Frontzähnen bei Studenten).

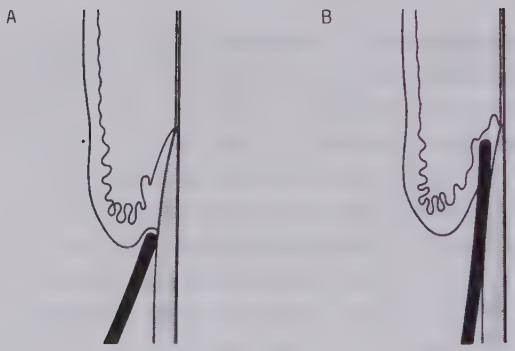
Wachtel (1982):	0 - 15	gesundes Parodont
	16 - 20	leicht entzündliche Veränderungen
	21 - 35	etablierte Gingivitis
	ab 35	schwere Gingivitis und Parodontitis

(Modifizierte intrakreviculäre Messung; 3-5 s, vestibulär an den Ramfjord-Zähnen bei Patienten und Studenten).

Die Periotronwerte der vorliegenden, vergleichenden Untersuchung sind als relative Werte zu betrachten.

3.2.8. Lage des Meßstreifens am Sulcus

Die Lage des Meßstreifens am Sulcus hat entscheidenden Einfluß auf quantitative und qualitative Aussagen.
Der Meßstreifen kann am Sulcusrand, extrakreviculär (Löe, Holm-Pedersen, 1965) oder im Sulcus, intrakreviculär (Egelberg, 1964) placiert werden, wobei der Streifen bis zum ersten geringen Widerstand vorgeschoben wird.



A. Extrakreviculäre Lage
B. Intrakreviculäre Lage

Abb. 4: Extra- und Intrakreviculäre Lage des Meßstreifens (Mühlemann, 1976)

Die Aussage, daß bei gesunder Gingiva kein Exsudat meßbar ist, gilt nur für die extrakreviculären Messungen, während mit der intrakreviculären Methode Sulcus-Flüssigkeit gewonnen werden kann. Egelberg (1966c) und Söderholm und Attström (1977) wiesen nach, daß dieses Exsudat traumatisch durch den Meßstreifen provoziert wird. Die Gefäße unterhalb der Meßstelle zeigten erhöhte Permeabilität.
Weiter beeinflussen intensives Trocknen mit dem Luftbläser (Egelberg, 1966d), hormonelle Schwankungen (Holm-Pedersen und Löe, 1967), die Eindringtiefe des Meßstreifens (Z'graggen, 1970) und die Permeabilität des Saumepithels (Lange, Topoll, 1980) die Menge des Sulcusfluides.

3.2.9. Eigene Meßmethodik der Sulcus-Fluid-Flow-Rate

Die Trockenlegung zur SFFR-Messung mit dem Periotron (Har 600, Fa. Harco) erfolgte bukkal durch Parotiswatterollen, labial je einer Watterolle im Ober- und Unterkiefer, und lingual durch Watterollen

oder falls möglich mit einer dritten Parotis-Watterolle.
Mit dem Luftbläser, der dabei zur Kaufläche gerichtet war, wurden Zahn und Sulcus trocken geblasen, bis vestibulär und approximal am Meßzahn keine Flüssigkeitströpfchen mehr vorhanden waren. Bei der Anfangsuntersuchung wurde an der Meßstelle vorhandene Plaque mit der PA-Sonde entfernt, um sie als Feuchtigkeitsquelle zu eleminieren. (Solche Plaqueabstriche ergaben Periotronwerte von 46 bzw. 78).

Es wurde nur vestibulär an den Versuchszähnen je ein Meßwert erhoben. An den Zähnen 16, 21 und 36 wurde der Streifen parallel zur Zahnachse an der apikalsten Stelle in den Sulcus eingeschoben, an den Zähnen 24, 41 und 44 zwischen der Zahnmitte und der mesialen Papille senkrecht zum Zahnfleischsaum. Der Zahnfleischsaum ist dort weniger gekrümmt als in der Zahnmitte und Verletzungen durch die Ecken des Streifens vermutlich am geringsten. Die für das Periotron genormten Filterpapierstreifen (Fa. Harco, Vertrieb durch Fa. Siemens) sind mit 2 mm breiter als die Meßstreifen, die für die Ninhydrin-Methode benutzt werden (Egelberg, 1964: 1,5 mm; Z'graggen, 1970: 1,25 mm mit abgerundetem Ende).
Die Filterpapierstreifen wurden mit einer zahnärztlichen Sonde 1 mm vom Rand markiert, etwa 0,5 mm tief in den Sulcus eingeschoben und dort 10 Sekunden belassen (Kontrolle mit einer Uhr), danach entfernt, zwischen die Pole des Gerätes gebracht und der Meßwert nach 10 - 15 Sekunden abgelesen. Das Periotron wurde so geeicht, daß es ohne Meßstreifen -0 anzeigte, mit unbenutztem Streifen +0. Die Eichung wurde nach jeder Messung kontrolliert. Die Kondensatorpole wurden öfters mit destilliertem Wasser gereinigt und getrocknet.

3.3. VORVERSUCH ZUM EINFLUSS DER EINDRINGTIEFE DES MESSSTREIFENS AUF DEN MESSWERT

Es war geplant, eine modifizierte intrakreviculäre Methode zu übernehmen, bei der der Streifen 1 mm tief in den Sulcus eingeschoben wird (Wachtel, 1982). Erste Vorversuche ergaben jedoch, daß das bei den Studenten nur selten gelang bzw. Blutungen provozierte. Wurde nach dem Vorgehen von Egelberg (1964) der Streifen nur bis zum ersten, geringen Widerstand in den Sulcus geführt und mit der zahnärztlichen Sonde die Eindringtiefe markiert, so war sie bei fast keiner Messung größer als 0,75 mm. Schröder (1976) gibt die physiologische Sulcustiefe bei gesunder Gingiva mit 0,5 mm an.

Ein Vorversuch sollte Aufschluß über den Einfluß der Eindringtiefe auf den Periotronwert geben.
An einer Versuchsperson wurde an drei Tagen an den Zähnen 12, 11, 21 und 22, den oberen Frontzähnen, Messungen durchgeführt. Der Meßstreifen wurde dazu 1 mm oder 0,5 mm vom Ende mit einer zahnärztlichen Sonde durchstochen, markiert und entsprechend tief placiert. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 1: Anzahl (n), Mittelwert (m) und Standardabweichung (s) für die Sulcusfluid-Fließrate mit errechnetem Vertrauensbereich.

Einstecktiefe	0,5 mm	1 mm
Anzahl der Messungen	n = 60	n = 49
Mittelwert	m = 6,48	m = 12,73
Standardabweichung	s = 4,55	s = 7,02
95%-Vertrauensbereich	$5,3 < m_{0,5} < 7,66$	$10,71 < m_1 < 14,75$

Dieser Unterschied ist hochsignifikant ($t = 5,378$; $p < 0,001$)

3.4. VERSUCH ZUM VERLAUF DER SFFR-MESSWERTE WÄHREND EINER EXPERIMENTELLEN GINGIVITIS

Abbildung 5 zeigt eine Verlaufskurve der Messung der SFFR in einem Selbstversuch. Am Tag 0 erfolgte eine Zahnreinigung, darauf wurde die Mundhygiene eingestellt bis Tag 17 und nach der Messung am Tag 17 wieder aufgenommen. Die Messungen erfolgten an den Zähnen 12, 11, 21 und 22. Der Sebstversuch wurde gewählt, weil dadurch fast tägliche Messungen möglich waren. Gemessen wurde an 25 von 29 Versuchstagen nach der zuvor beschriebenen Methode.

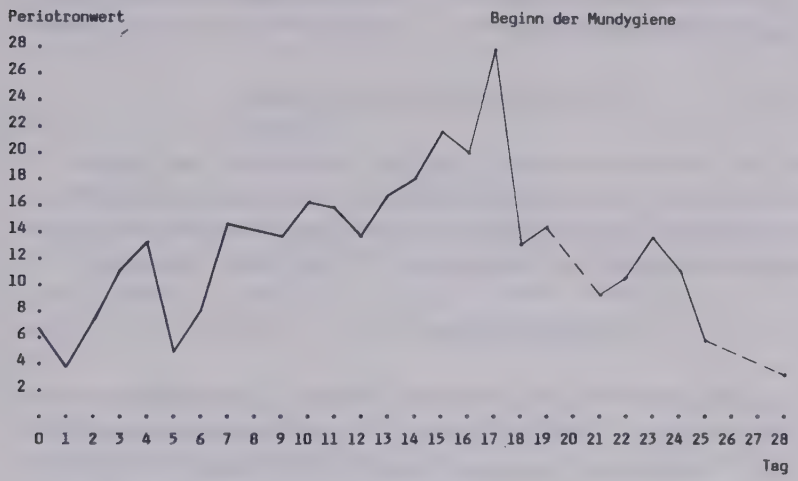


Abb.5: Verlaufskurve der Mittelwerte von je einer Messung der SFFR an vier Versuchszähnen.

Die Kurve zeigt einen Abfall nach der Zahnreinigung (Tag 1), dann einen relativ schnellen Anstieg bis Tag 4, einen Abfall bei Tag 5 und 6, der mit einer psychischen Gewöhnung einherging, darauf einen Anstieg bis Tag 17. Nach Wiedereinsetzen der Mundhygiene (Tag 17) fällt die Kurve rasch ab, erreicht nach 8 Tagen in etwa den Ausgangswert (Tag 25) und fällt noch leicht weiter ab.

4. ERGEBNISSE DES VERSUCHES ZUR TESTUNG HESPERIDIN- UND ROSSKASTANIENEXTRAKTHALTIGER ZAHNPASTEN

4.1. KLINISCHE BEOBACHTUNGEN

4.1.1. Gingivitis

27 Teilnehmer (69%) gaben an, daß in den ersten zwei bis drei Tagen nach Wiederaufnahme der Mundhygiene Zahnfleischbluten auftrat. 11 Teilnehmer der Hesperidingruppe, 6 der RKE-Gruppe und 10 der Placebo-Gruppe waren betroffen.

4.1.2. Verletzungen durch die Zahnbürste

Bei der Zwischenuntersuchung wurden bei einem Drittel der Probanden kleine Verletzungen des Zahnfleisches festgestellt, die offensichtlich durch die Zahnbürste verursacht waren. Die Verteilung auf die Versuchsgruppen war 5 (Hesperidin), 3 (RKE) und 4 (Placebo).

4.1.3. Aphthöse Läsionen

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes traten bei 11 Teilnehmern (28%) Aphthen bzw. aphthöse Läsionen auf. Die erste Läsion wurde in den 10 Tagen ohne Mundhygiene beobachtet, die anderen 2 - 32 Tage nach Wiederaufnahme der Mundhygiene. Der Heilungsprozeß dauerte oft nur vier Tage. Von den Betroffenen litten nur wenige an chronisch rezidivierenden Aphthen.
Die Verteilung auf die Versuchsgruppen - 6 Fälle (46%) bei der Placebo-Gruppe, 3 Fälle (25%) bei der RKE-Gruppe und 1 Fall bei der Hesperidin-Gruppe (7%) - ist nach dem Fischer-Yates-Test auffällig ($p = 0{,}067$).

4.1.4. Gingivostomatitis

Bei einem Studenten traten in der zweiten Woche nach Wiederaufnahme des Zähneputzens an der marginalen Gingiva kleine oberflächliche Epithelablösungen auf. Das Zahnfleisch war geschwollen und gerötet, es kam zu Spontanblutungen, Fieber und regionärer Lymphknotenschwellung. Am Zungengrund befand sich für 10 Tage eine Aphthe. Nach Behandlung mit Pyralvex verschwanden die übrigen Symptome innerhalb von fünf Tagen.
Aufgrund dieser Erkrankung wurde der Proband in der statistischen Auswertung getrennt berücksichtigt. Er hatte eine Placebopaste verwendet.

4.1.5. Parästhesie

In vier Fällen wurde beim Absetzen roßkastanienextrakthaltiger Pasten folgende Effekte beobachtet, die bis zu einer Woche anhielten: fortschreitendes Taubheitsgefühl an der Zunge (von der Spitze ausgehend), Gefühlsirritationen, Mundbrennen, Mundtrockenheit und leicht schmerzhafte Gingiva. Das Geschmacksempfinden war erhalten.
Von den vier betroffenen Personen hatten nur zwei am Versuch teilgenommen, die anderen beiden waren ihre Lebensgefährten, die die Versuchspaste mitbenutzt hatten.
Der Effekt konnte nicht wiederholt werden.
Ein weiterer Proband der RKE-Gruppe hatte eine Woche nach Putzbeginn für ca. eine Stunde ein "totes Gefühl" im Mund.

4.1.6. Parotisschwellung

Bei einer Probandin schwoll in den ersten Tagen ohne Mundhygiene eine der Parotisdrüsen schmerzhaft an.

4.1.7. Sensible Zahnhälse

Es erfolgten bei der Zwischen- und Enduntersuchung mehrere Klagen über stärker sensible Zahnhälse.

4.1.8. Psychische Belastung

Der Verzicht auf jede Mundhygiene für 10 Tage hatte keinem Teilnehmer "nichts ausgemacht".
Er war für 22 Teilnehmer "etwas unangenehm", für 8 "sehr unangenehm" und 2 hätten "gerne abgebrochen" (32 Antworten).
Ein Teil empfand die ersten Tage als unangenehm, dann gewöhnten sie sich an den Zustand, für andere wurde die Belastung schlimmer, je länger keine Mundhygiene erfolgte. Belastend war das Gefühl der Unsauberkeit, der Mundgeruch und das verstärkte Zungenspiel.
24 Studenten würden einen ähnlichen Versuch nach ausreichend langer Zeit (mindestens ein halbes Jahr) nochmals mitmachen, 8 würden den Versuch nur sehr ungern, 3 nicht wiederholen, wegen des Mundgeruchs oder der Meinung, einen Schaden erlitten zu haben (35 Antworten).

4.2. STATISTISCHE ERGEBNISSE

4:2.1. Meßergebnisse und statistische Auswertung

Der Versuch wurde mit drei Zubereitungen durchgeführt. Paste x (Hesperidin) wurde an 14 Probanden, Paste y (RKE) an 12 Probanden und Paste z (Placebo) an 13 Probanden ausgegeben. (1 Proband bei Paste z nicht berücksichtigt, vgl. 4.1.4.).

Für die gemessenen Indizes, Plaque-, Sulcus-Fluid-, Sulcus-Blutungs- und Gingiva-Index ergaben sich folgende Mittelwerte (m) und Standardabweichungen (s) für die drei Gruppen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Mittelwerte (m) und Standardabweichung (s) der Indizes bei den einzelnen Untersuchungen.

Index	Untersuchung	Paste					
		x (Hesperidin)		y (RKE)		z (Placebo)	
		m	s	m	s	m	s
PI	1.U.	2.048	0.278	2.191	0.215	2.234	0.196
	2.U.	0.542	0.193	0.642	0.271	0.635	0.134
	3.U.	0.512	0.157	0.497	0.192	0.510	0.122
SFFR	1.U.	17.571	3.757	18.347	4.131	19.859	4.624
	2.U.	8.607	1.972	8.931	3.104	7.756	2.236
	3.U.	7.988	2.879	7.514	2.096	7.077	1.558
SBI	1.U.	0.893	0.246	0.910	0.308	0.936	0.226
	2.U.	0.351	0.251	0.354	0.165	0.343	0.161
	3.U.	0.286	0.157	0.257	0.106	0.282	0.166
GI	1.U.	0.595	0.228	0.549	0.279	0.647	0.171
	2.U.	0.280	0.181	0.271	0.147	0.224	0.071
	3.U.	0.173	0.111	0.153	0.078	0.160	0.120

Tabelle 3 zeigt die Wahrscheinlichkeit (p) für die Nullhypothese, daß kein Unterschied der Reduktionen zwischen den Untersuchungen besteht, die nach dem t-Test für unabhängige Stichproben errechnet wurde (5% Irrtumswahrscheinlichkeit).

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit (p) für Vergleich der Reduktionen zwischen den Untersuchungen:

Index	Zeit-punkt	Paste x (Hesperidin)	y (RKE)	z (Placebo)
PI	2-1.U	0.000	0.008	0.000
	3-1.U	0.000	0.000	0.000
	3-2.U	0.37	0.05	0.01
SFFR	2-1.U	0.000	0.000	0.000
	3-1.U	0.000	0.000	0.000
	3-2.U	0.36	0.19	0.22
SBI	2-1.U	0.000	0.000	0.000
	3-1.U	0.000	0.000	0.000
	3-2.U	0.16	0.01	0.08
GI	2-1.U	0.000	0.000	0.000
	3-1.U	0.000	0.000	0.000
	3-2.U	0.05	0.01	0.05

Für alle Gruppen und alle Indizes ergab sich eine hochsignifikante Reduktion von der 1. zur 2. und der 1. zur 3. Untersuchung ($p < 0.01$). Der Unterschied der Mittelwerte zwischen der 2. und 3. Untersuchung ist für den Plaque-Index bei Paste y signifikant ($p < 0.05$), bei Paste z hochsignifikant ($p < 0.01$).
Für den SB-Index ist der Unterschied bei Paste y hochsignifikant, bei Paste z auffällig ($p < 0.10$).
Für den Gingiva-Index ist der Unterschied bei Paste x und z signifikant, bei Paste y hochsignifikant.

Ein Vergleich der Mittelwerte (Tabelle 4) und der Veränderungen der Indizes zwischen den einzelnen Untersuchungen (Tabelle 5 und 6) dient zur Beurteilung, ob sich die Pasten in ihrer Wirkung untereinander unterscheiden.

Tabelle 4: Wahrscheinlichkeit p für die Nullhypothese, daß keine Unterschiede zwischen den Pasten an den drei Untersuchungszeitpunkten bestehen (5% Irrtumswahrscheinlichkeit).

Index	Untersuchung	Vergleich der Pasten		
		x und y	x und z	y und z
PI	1.U	0.159	0.056	0.606
	2.U.	0.282	0.162	0.928
	3.U	0.824	0.967	0.839
SFFR	1.U	0.621	0.169	0.399
	2.U	0.750	0.304	0.286
	3.U	0.641	0.322	0.558
SBI	1.U	0.878	0.641	0.810
	2.U	0.972	0.921	0.865
	3.U	0.595	0.953	0.660
GI	1.U	0.643	0.510	0.292
	2.U	0.643	0.510	0.292
	3.U	0.608	0.783	0.857

Vergleicht man die Mittelwerte der Pasten an den drei Untersuchungspunkten, so ergibt sich nur beim Plaque-Index zur Anfangsuntersuchung ein auffälliger Wert zwischen Paste x und Paste z.

Tabelle 5: Mittlere Reduktion (m) von der 1. zur 2. Untersuchung und von der 2. zur 3. Untersuchung mit der zugehörigen Standardabweichung (s) für die drei Pasten:

Index	Reduktion zwischen Unters.	Paste x (Hesperidin) m	diff	s	Paste y (RKE) m	diff	s	Paste z (Placebo) m	diff	s
PI	2-1.U	1.506		0.316	1.549		0.205	1.599		0.223
	3-1.U	1.536		0.292	1.694		0.221	1.724		0.180
	3-2.U	0.030		0.121	0.146		0.176	0.125		0.134
SFFR	2-1.U	8.964		2.846	9.417		2.988	12.103		4.877
	3-1.U	9.583		2.745	10.833		3.861	12.782		5.337
	3-2.U	0.619		2.420	1.417		3.516	0.679		1.892
SBI	2-1.U	0.542		0.133	0.556		0.236	0.593		0.269
	3-1.U	0.607		0.166	0.653		0.240	0.654		0.247
	3-2.U	0.065		0.165	0.097		0.110	0.061		0.115
GI	2-1.U	0.315		0.191	0.278		0.172	0.423		0.178
	3-1.U	0.423		0.208	0.396		0.222	0.487		0.195
	3-2.U	0.107		0.151	0.118		0.109	0.064		0.097

Die mittlere Reduktion ist sowohl von der 1. zur 2. als auch von der 1. zur 3. Untersuchung für alle Indizes bei Paste z am größten, gefolgt von y und x. Beim Gingiva-Index ist die Reihenfolge von y und x vertauscht. Die Veränderungen von der 2. zur 3. Untersuchung sind nur noch noch gering.

Auch die Veränderungen der Maßzahlen zwischen den einzelnen Untersuchungen wurden statistisch überprüft. Dazu wurde der t-Test für unabhängige Stichproben, mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit, angewandt.

Tabelle 6: Wahrscheinlichkeit (p) für die Nullhypothese beim Vergleich der Reduktionen und der Versuchspasten:

Index	Veränderung zwischen den Untersuchg.	Vergleich der Pasten x mit y	x mit z	y mit z
PI	2-1.U	0.692	0.387	0.561
	3-1.U	0.137	0.056	0.714
	3-2.U	0.059	0.063	0.741
SFFR	2-1.U	0.696	0.050	0.114
	3-1.U	0.346	0.059	0.310
	3-2.U	0.502	0.943	0.516
SBI	2-1.U	0.852	0.530	0.716
	3-1.U	0.574	0.567	0.991
	3-2.U	0.576	0.934	0.428
GI	2-1.U	0.604	0.144	0.050
	3-1.U	0.754	0.414	0.285
	3-2.U	0.837	0.392	0.204

Es ergaben sich nur Auffälligkeiten ($p < 0.10$) zwischen den einzelnen Pasten. Dies ist nicht erstaunlich, da die mittleren Reduktionen bei allen drei Pasten relativ dicht beieinander liegen. Auffällig war beim Plaque-Index zwischen den Pasten x und y die Reduktion von der 2. zur 3. Untersuchung ($p = 0.059$), die Reduktion von der 1. zur 3. Untersuchung ($p = 0.056$), beim Vergleich x gegen z die Reduktion von der 2. zur 3. Untersuchung (0.063), bei der SFFR die Reduktion von der 1. zur 2. (0.050) und der 1. zur 3. Untersuchung (0.059) zwischen Paste x und z, sowie beim GI die Reduktionen der Pasten y und z von der 1. zur 2. Untersuchung.

4.2.2. Veränderungen der statistischen Auswertung bei Berücksichtigung aller Probanden

Werden die Meßwerte aller 40 Probanden verglichen, so ergeben sich folgende Veränderungen: Die Anzahl der Probanden bei Paste z (Placebo) ist nun 14; alle den Plaque-Index betreffenden Werte sind nur minimal verändert, ebenso die Werte für die anderen Indizes bei der 1. und 2. Untersuchung. Dagegen ist der Mittelwert und besonders die Standardabweichung für den SFFR-, SB- und Gingiva-Index bei der 3. Untersuchung erhöht. Für die statistischen Teste ergibt sich: Die Auffälligkeiten zwischen 1., 2. und 3. Untersuchung sind geringer oder bestehen nicht mehr. Für den Gingiva-Index errechnet sich keine Signifikanz bei der Reduktion von der 2. zur 3. Untersuchung im Vergleich der Paste z zu den Pasten x und y.

4.2.3. Korrelation zwischen den einzelnen Indizes

Um den Zusammenhang zwischen den Indizes zu prüfen und einen Vergleich mit anderen Untersuchungen zu treffen, wurde für jede Gruppe der Korrelationskoeffizient r berechnet. Die Werte sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten (r) für alle Messungen.

Index	mit Index	Untersuchung 1	2	3
PI	SF	0,039	0,090	0,332
PI	SBI	0,356	0,336	0,555
PI	GI	0,372	0,445	0,442
SFFR	SBI	0,252	0,238	0,426
SFFR	GI	0,285	0,136	0,448
SBI	GI	0,807	0,784	0,715

Die Zufallshöchstwerte für r liegen für 5% Irrtumswahrscheinlichkeit bei 0,316, für 1% bei 0,407 und für 0,01% bei 0,506 (n = 39).

Zwischen PI, SBI und GI bestehen bei Voraussetzung von 5% Irrtum lineare Abhängigkeiten, nicht dagegen mit dem SFFR-Index. Das erklärt sich aus den Reduktionswerten, die für die ersten Indizes etwa 3/4 des Ausgangswertes betrugen, für den SFFR-Index dagegen nur 1/2.

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

5.1. Therapeutische Wirksamkeit der getesteten Stoffe

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse ergab weder aus dem Vergleich der Mittelwerte an den drei Untersuchungszeitpunkten, noch aus dem Vergleich der mittleren Reduktionen Hinweise auf eine gesteigerte Wirkung der hesperidin- bzw. roßkastaniensamenextrakthaltigen Versuchszahnpasten gegenüber der Placebopaste. Keine der Wirkstoffpasten war auch in der Lage, das Zahnfleischbluten in den ersten Tagen nach Wiederaufnahme der Mundhygiene auffällig deutlich zu verhindern. Für die Versuchsstoffe wurde somit in den verwendeten Zubereitungen keine Wirkung nachgewiesen.

Als eine der möglichen Ursachen ist eine zu niedrige Dosierung zu diskutieren. Zumindest die Aescindosis der RKE-Versuchszahnpasten war mit 0,1%, der Maximaldosis für den Carbonatbestandteil der Zahnpastengrundlage, niedriger als die von Proserpio, Genesi und Gatti (1980) vorgeschlagene Dosis (0,25%). Weiter ist an eine fehlende oder zu geringe Diffusion zu den Gingivablutgefäßen oder an einen zu schnellen Abtransport der Stoffe zu denken. Es ist unbekannt, wie stark und wie nachhaltig RKE oder Hesperidin die Gesamtgefäßreaktion der Gingiva beeinflussen. Die provozierte Gingivitis ist nach den Indexwerten als akute, leichte Erkrankung, der Gingivazustand der meisten Probanden bei der Zwischen- und Enduntersuchung als fast gesund zu werten. In diesen Stadien sind die getesteten Stoffe möglicherweise nicht oder kaum wirksam. Eine exakte Ursachenklärung ist wegen der fehlenden pharmakologischen Daten nicht möglich. Auf Grund der Versuchsergebnisse und der wenigen Literaturangaben erscheint mir jedoch der Zusatz dieser Stoffe zu Zahnpasten, insbesondere Zahnpasten auf Calciumcarbonatbasis, nicht vorteilhaft.

Der Versuch bestätigt, daß ohne Mundhygiene die Plaque akkumuliert und in der Regel innerhalb von 10 Tagen eine Gingivitis verursacht. Diese war eine Woche nach dem Wiederbeginn des Zäh-

neputzens und der damit verbundenen Plaquereduzierung, nicht mehr nachweisbar. Weil die Gingivitis durch Plaque verursacht wird, das Saumepithel als Schwachpunkt der Abdichtung zwischen Zahn und Zahnfleisch weder durch Medikamente noch durch Bürstenstimulation widerstandsfähiger gemacht werden kann (Lange, 1977) und für entzündungshemmende Medikamente in Zahnpasten bisher kein nachhaltiger Effekt bewiesen wurde, muß die mechanische Plaqueentfernung, eventuell unterstützt durch die Plaquekontrolle mit chemischen Mitteln, als wirkungs- und sinnvollste Methode zur Prävention und Therapie der Gingivitis, der Vorstufe der entzündlichen Parodontopathien, hervorgehoben werden.

5.2. Nebenwirkungen

Von den beobachteten Nebenwirkungen können die aphthösen Läsionen nicht den Versuchsstoffen zugeschrieben werden, da die Placebo-Gruppe davon am häufigsten betroffen war. Die Placebozahnpasta, eine millionenfach verkaufte Markenzahnpasta, ist als Ursache sicher auszuschließen; immunologische oder autoimmunologische Prozesse erscheinen mir daher am plausibelsten. Für die Ätiologie der chronisch rezidivierenden Aphthen wird heute die immunologische Genese favorisiert. Die Entstehung der frühen Aphthenläsionen entspricht einer Allergie vom verzögerten Typ, bei der es zu antigenen Kreuzreaktionen zwischen oralen Mikroorganismen , insbesonders α-hämolysierenden Streptokokken und oralen Mucosazellen kommt (Blitstein-Willinger, 1983). Nasemann (zit. nach Fanta und Kokoschka, 1977) empfahl im Hinblick auf die Vasculitis der Aphthen die Gabe von Aescin-Rutin-Präparaten. Das statistisch auffällige geringere Auftreten der aphthösen Läsionen in den RKE- und Hesperidin-Gruppen könnte auf eine dementsprechende Wirkung hinweisen. Mühlemann (1975) berichtet von aphthösen Läsionen als Nebenwirkung von Chlorhexidinspülungen.

Die Ursache der bei einem Probanden beobachteten Gingivostomatitis konnte nicht geklärt werden. Die Placebozahnpasta scheidet sicher aus, so daß an eine generalisierte Immunreaktion auf Mikroorganismen oder eine spezifische Infektion durch Störung des mikrobiellen Gleichgewichtes, trotz nur geringer Plaquemenge,

zu denken ist.

Nicht erklärbar für uns sind die beobachteten Parästhesien. Da zwei der Betroffenen an der experimentellen Gingivitis nicht teilnahmen, scheidet diese als Verursacher wahrscheinlich aus, dagegen scheint die RKE-Zahnpasta mitbeteiligt zu sein. Ein von uns zuerst erwogener Absetzeffekt konnte bei einer Nachprüfung nicht bestätigt werden. Nicht auszuschließen als Mitursache ist eine erhöhte Netzmittelkonzentration. Die betroffene RKE-Zubereitung enthielt zusätzlich das oberflächenaktive Aescin in geringer Konzentration. Geschmackstörungen durch Mundpflegemittel, insbesondere durch Tenside, wurden beobachtet (Heesene und Schaupp zit. nach Riethe, 1974).

5.3. Experimentelle Gingivitis und SFFR-Messung

Die gewählte Modifikation der Testmethode zum Nachweis der gingivotherapeutischen Wirkung von Zahnpasten durch die Kombination mit der experimentellen Gingivitis und der Auswahl von Studenten als Probanden bot als Vorteil eine homogenere Gruppe mit etwa gleicher gingivaler Entzündung als Ausgangspunkt. Nachteilig war, daß keine Wirkungen auf schwere Gingivitiden getestet wurden und durch die große Plaqueanhäufung meßtechnische Probleme mit der SFFR-Messung entstanden. Wegen der lästigen Nebenwirkungen, die häufiger als erwartet auftraten, sind jedoch Versuche mit der experimentellen Gingivitis nur bei sorgfältig ausgewählten Probanden zu empfehlen.
Zum Wirkungsnachweis von protektiv-antiödematösen Stoffen ist bei Kenntnis der Wirkparameter eine Umkehrung der Versuchsanordnung möglicherweise aussagekräftiger: Nach einer mehrtägigen Benutzung der Stoffe wird die Mundhygiene eingestellt und die in den ersten zwei bis vier Tagen auftretende Änderung der Gefäßpermeabilität als Indikator für eine Wirkung gemessen.

Auf Grund der mit der Messung der SFFR gewonnenen Erfahrung betrachte ich den Nachweis schon von kleinen Veränderungen als den großen Vorteil der Methode. Allerdings sind die Meßwerte von der benutzten Untersuchungstechnik subjektiv und signifikant beeinflußt. Eine exakte, auf Dauer durchgehaltene Standardisierung und

Kontrolle ist nur sehr schwer zu erreichen. Zu einer ähnlichen Einschätzung kam Z'graggen (1970). Die Kontrolle der SFFR-Werte durch andere Indizes ist deshalb sinnvoll. Die in der durchgeführten Untersuchung fehlende Korrelation zwischen den SFFR-Werten und den anderen Indizes ist dadurch zu begründen, daß keine schwereren Entzündungsgrade wie in vergleichbaren Untersuchungen (Wachtel, 1982) gemessen wurden.

Für die Anforderung der zahnärztlichen Praxis, die marginale Gingiva aller oder spezieller Zähne wiederholt zu untersuchen, erscheint mir die Messung der SFFR wegen der komplizierten Meßtechnik, dem größeren zeitlichen und finanziellen Aufwand und der geringeren Anschaulichkeit den Blutungsindizes unterlegen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Um klinisch die schleimhautschützende Wirkung von Roßkastaniensamenextrakt und Hesperidin, Stoffen, die nach humanmedizinischen Untersuchungen die Gefäßpermeabilität reduzieren, zu prüfen, wurde ein Zahnpasten-Doppelblindversuch durchgeführt. 40 Probanden stellten für 10 Tage jede Mundhygiene ein und benutzten darauf für 14 Tage drei verschiedene Zahnpastenzubereitungen. Einer Markenzahnpasta, die als Placebo diente, waren entweder 0,55% Roßkastaniensamenextrakt oder 0,15% Hesperidin zugesetzt. In einer Anfangs-, einer Zwischen- und einer Enduntersuchung wurden der Plaque-, Gingiva- und Sulcusblutungs-Index erhoben und die Sulcus-Fluid-Flow-Rate mit dem Periotrongerät gemessen.

Die mittleren Reduktionen der Anfangsentzündung waren für alle Indizes bei der Placebogruppe geringfügig größer, davon in drei Vergleichen statistisch auffällig. Eine zusätzliche Wirkung der Testsubstanzen war somit nicht nachweisbar. Als Ursache werden zu niedrige Dosierung, fehlende oder zu geringe Penetration der Gingiva, ein für die gingivale Entzündung unerheblicher Wirkeffekt und mögliche Unwirksamkeit bei leichter Gingivitis diskutiert. Der Zusatz der getesteten Stoffe zu Zahnpasten, insbesondere auf Calciumcarbonatbasis, erscheint auf Grund der Versuchsergebnisse nicht vorteilhaft.

Während des Versuches traten auffällig häufig Nebenwirkungen auf. Von diesen können aphthöse Läsionen nicht den Versuchsstoffen zugeschrieben werden; vermutlich entstanden sie durch immunologische Reaktionen gegen Mikroorganismen. Die Ursachen einer Gingivostomatitis und von Parästhesien konnten nicht geklärt werden. Die Untersuchungsmethode und die Messung der SFFR werden kritisch beurteilt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

AICHINGER, F.; GISS, G. und VOGEL, G.:
Neue Befunde zur Pharmakodynamik von Bioflavonoiden und des Roßkastanien-Saponins Aescin als Grundlage ihrer Anwendung in der Therapie
Arzneim. Forsch. 14, 892-896 (1964)

ALFANO, M.; CHASENS, A. and MASI, C.:
Autoradiographic study of the penetration of radiolabelled dextrans and inulin through non-keratinized oral mucosa in vitro
J. periodont.Res. 12, 368-377 (1977)

ARBTER, K.:
Vergleichende Untersuchung über die Plaqueentfernung durch verschiedene Mundpflegemittel
Med. Diss. Tübingen 1976

ARZNEIMITTELAUSSCHUSS DES BUNDESVERBANDES DER DEUTSCHEN ZAHNÄRZTE UND DER KASSENZAHNÄRZTLICHEN BUNDESVEREINIGUNG:
Information über zahnärztliche Arzneimittel
6. Auflage, 1978

BEEN, V. and ENGEL, D.:
The effects of immunosuppressive drugs on periodontal inflammation in human renal allograft patients
J. Periodontol. 52, 245-248 (1982)

BEREZOVSKAYA, N.:
Inhibitory effect of bioflavones and ascorbic acid on hyaluronidase
Chemical Abstracts 66, 102088q (1967)

BERTRAND, G.:
Etude experimentale de la beta-aescin gel en chirurgies buccale et paradontale
Rev. Odontostomatol Midi 39, 211-216 (1981)

BEYER, H.-J.:
Klinische Untersuchung über die gingivotherapeutische Wirkung von vier Spezialzahnpasten
Med. Diss. Tübingen 1972

BLITSTEIN-WILLINGER, E.:
Virusbedingte Mundschleimhauterkrankungen
Ansatzpunkte für eine immunologische Therapie
Quintessenz 6, 1219-1224 (1983)

BRILL, N. and KRASSE, B.:
The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket
Acta odont. Scand. 16, 233-245 (1958)

BÜCHNER, F.:
Allgemeine Pathologie
5. Aufl., Urban u. Schwarzenberg, München 1966

BURGER, S.:
Zur antiphlogistischen Beeinflussung der Gingivitis
Med. Diss. Zürich 1976

CIMASONI, C.:
Crevicular Fluid Updated
Karger, Basel 1983

CURILOVIC, Z. and AXELSSON, P.:
SBI versus GI, -eine klinische Studie
Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 90, 368-373 (1980)

EGELBERG, J.:
Gingival exsudate measurement for evaluation of inflammatory changes of the gingivae
Odont. Rev. 15, 381-398 (1964)

EGELBERG, J.:
The blood vessels of the dento-gingival junktion
J. periodont.Res. 1, 163-179 (1966 a)

EGELBERG, J.:
Permeability of dento-gingival blood vessels:
I. Application of the vascular labelling methode and fluid gingival measurements
J. periodont.Res. 1, 180-191 (1966 b)

EGELBERG, J.:
Permeability of the dento-gingival blood vessels:
II. Clinically healthy gingivae
J. periodont.Res. 1, 276-286 (1966 c)

EGELBERG, J.:
Permeability of the dento-gingival blood vessels:
III. Chronically inflamed gingivae
J. periodont.Res. 1, 287-296 (1966 d)

EGELBERG, J.:
Permeability of the dento-gingival blood vessels:
IV. Effect of histamine on vessels in clinically healthy and chronically inflamed gingivae
J. periodont.Res. 1, 297-302 (1966 e)

FANTA, D. und KOKOSCHKA, E.:
Zum Krankheitsbild der rezidivierenden Aphthen der Mundschleimhaut
Hautarzt 28, 67-73 (1977)

FISCHER, H.:
Der Einfluß venenaktiver Drogen auf das venöse Stauungsödem bzw. das postthrombotische Syndrom
Arzneim. Forsch. 21, 298-300 (1971)

FLORES DE JACOBY, L., THOR, G. und LANGE, D.:
Vergleichende klinische und zytologische Untersuchung nach Anwendung von zwei Zahnpasten
Dtsch. zahnärztl. Z. 30, 385-388 (1975)

FOLKE, L. and STALLARD, R.:
Periodontal microcirculation as revealed by plastic microspheres
J. periodont. Res. 2, 53-63 (1967)

FRANKE, J.:
Über die Struktur und Funktion der Endstrombahn bei parodontalen Erkrankungen
Forum Parodontologicum
Dtsch. zahnärztl. Z. 14, 177-192 (1964)

FRÖHLICH, E.:
Die Bedeutung der peripheren Durchblutung des Parodontiums für die Entstehung und Therapie der Zahnbetterkrankungen
Forum Parodontologicum
Dtsch. zahnärztl. Z. 14, 153-165 (1964)

GAVIN, J.B.:
Ultrastructural investigations of the permeability of gingival mucosus membrane
J. periodont. Res. 4, suppl. No. 4, 14 (1969)

HARNDT, G.:
Blend-a-med-Forschung
pers. Mitteilungen, 1983

HEESENE, von W. und SCHAUPP, H.:
Geschmacksstörungen durch Mundpflegemittel
HNO 18, 137 (1970)
zit. nach Riethe, 1974

HELLWIG, B.:
Lokal-Therapeutika bei Mund- und Rachenerkrankungen
in: Moderne Arzneimittel
5. Auflage, Stuttgart 1980

HIRT, Ch. Únd MÜHLEMANN, H.:
Objektive Erfassung der gingivotherapeutischen Wirkung einer Zahnpaste
Parodontologie 10, 44-52 (1956)

HOLM-PEDERSEN, P. and LÖE, H.:
Flow of gingival exsudate as related to menstruation and prepnancy
J. periodont.Res. 2, 13-20 (1967)

HOPPE, H.:
Drogenkunde, Band 1
8. Auflage, de Gruyter, Berlin 1975

HURLEY, J. V.:
The sequence of early events
In Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 50/I
Springer Verlag, Berlin 1978

JACKER, H.-J.:
Zur Pharmakologie der Roßkastanie
Zentralblatt Pharm., Pharmakother. u. Labor.-Diagn. 116,
959-968 (1977)

JENSEN, R. and FOLKE, L.:
The passage of exogenous tritiated thymidine into gingival tissues
J. Periodontol. 45, 786-791 (1974)

KETTERL, W.:
Pharmakologie und Parodontologie
Dtsch. zahnärztl. Z. 30, 368-371 (1975)

KÖNIG, K.:
Kariesreduktion durch fluoridierte Zahnpasten
Zahnärztl. Mitt. 67, 737 (1977)

KREKELER, G. und RIEDE, U.N.:
Die Bedeutung der quantitativen Erfassung der gingivalen Histoarchitektur bei der Beurteilung der Gingivitis
Dtsch. zahnärztl. Z. 36, 55-59 (1981)

LANG, W.:
Untersuchungen zur perkutanen Absorption von H 3-Aescin bei Maus und Ratte
Arzneim. Forsch. 24, 71-76 (1974)

LANGE, D.E.:
Messung der Sulcusflüssigkeit und Bewertung ihres Zellgehaltes als diagnostische Maßnahme
Dtsch. zahnärztl. Z. 28, 252-258 (1973)

LANGE, D.E.:
Über die gingivotherapeutische Wirksamkeit von medikamentösen Zusätzen in Zahnpasten
Zahnärztl. Mitt. 32, 741-747 (1977)

LANGE, D.E., LÜBBERT, H. und ALAI OMID, A.:
Über die Beeinflussung der gingivalen Entzündung durch Wirkstoffzusätze in Zahnpasten
Dtsch. zahnärztl. Z. 30, 382-384 (1975)

LANGE, D.E., RENGGLI, H., ALAI OMID, A., MÜHLEMANN, H.:
Die Beeinflussung der gingivalen Entzündung durch lokale Anwendung von Prednisolonacetat und Acetylsäure
Dtsch. zahnärztl. Z. 30, 380-382 (1975)

LANGE, D.E. und TOPOLL, H.:
Experimentelle Untersuchungen über den Wert der Sulcus-Fluid-Flow-Rate (SFFR) als diagnostisches Hilfsmittel bei Parodontalerkrankungen unter Verwendung eines halbautomatischen Analysegerätes
Dtsch. zahnärztl. Z. 34, 353-358 (1979)

LINDHE, J., HAMP, S.-E. and LÖE, H.:
Experimental periodontitis in the beagle dog
J. periodont.Res. 8, 1-10 (1973)

LÖE, H.:
The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems
J. Periodontol. 38, 610-616 (1967)

LÖE, H.:
Does chlorhexidin have a place in the porphylaxis of dental disease ?
J. periodont.Res. 8, suppl. 12, 93 (1973)

LÖE, H. and HOLM-PEDERSEN, P.:
Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingiva
Periodontics 3, 171-177 (1965)

LÖE, H., SCHIÖTT, C., GLAVIND, K. and KARRING, T.:
Two years of oral use of chlorhexidine in man. 1, General design and clinical effects
J. periodont.Res. 11, 135 (1976)

LÖE, H., THEILADE, E. and JENSEN, B.S.:
Experimental gingivitis in man
J. Periodontol. 36, 177-188 (1965)

LÖE, H., THEILADE, E., JENSEN, S.B. and SCHIÖTT, C.:
Experimental gingivitis in man
III. The influence of antibiotics on gingival plaque development
J. peridont. Res. 2, 282 (1967)

LORENZ, D., MAREK, M.:
Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie I
Arzneim. Forsch. 10, 263-280 (1960)

MACKLER, S. and CRAWFORD, J.:
Plaque development and gingivitis in primary dentition
J. Periodontol. 44, 18-24 (1973)

MARGGRAF, E.:
Die marginale Parodontopathie als immunologisches Problem
Deutscher Zahnärzte Kalender 42, 67-85
Carl Hanser Verlag, München 1983

MÜHLEMANN, H.:
Einführung in die orale Präventivmedizin
Verlag Hans Huber, Bern 1974

MÜHLEMANN, H.:
Pharmakologie und Paradontologie
Dtsch. zahnärztl. Z. 30, 366-367 (1975)

MÜHLEMANN, H. zit. in
Bericht über die Jahrestagung der Schweizer Gesellschaft für Parodontologie
Plaquepharmakologie und Xerostomie
Swiss Dent 4, 15-18 (1983)

MÜHLEMANN, H. und SON, S.:
Gingival Sulcus Bleeding- a Leading Symptom in Initial Gingivitis
Helv. Odont. Acta 15, 107-114 (1971)

MÜLLER-GLAUSER, W. and SCHRÖDER, H.:
The pocket epithelium: a light- and electronmiroscopic study
J. Periodontol. 53, 133-144 (1982)

ORZECHOWSKI, G.:
Fortschritte in der Erforschung der Inhaltsstoffe der Roßkastanie
Der Deutsche Apotheker 17, 144-152 (1965)

PAGE, R.C. and SCHRÖDER, H.:
Current status of the host response in chronic marginal periodontitis
J. Periodontol. 52, 477-486 (1981)

PASHLEY, D.:
A mechanistic analysis of gingival fluid production
J. periodont. Res. 11, 135-144 (1976)

PAYNE, W.A., PAGE, R.C., OGILVIE, A.L. and HALL, W.B.:
Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man
J. periodont. Res. 10, 51-64 (1975)

PROSERPIO, G., GATTI, S., GENESI, P.:
Cosmetic uses of horse-chesnut extracts, of escin and of the cholesterol/escin complex
Fitoterapia 51, 113-128 (1980)

RAMFJORD, S.P.:
Indices for prevalence and incidence of periodontal disease
J. Periodontol. 30, 51-53 (1959)

RATEITSCHAK, K., RENGGLI, H., MÜHLEMANN, H.:
Parodontologie
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1978

RIETHE, P.:
Die Quintessenz der Mundhygiene
Quintessenz Verlag, Berlin 1974

RIETHE, P.:
Zahnpasten- kosmetische, prophylaktische, oder therapeutisch-prophylaktische Mittel?
Zahnärztl. Mitt. 66, 1083-1086 und 1139-1142 (1976)

RIETHE, P., SCHMELZLE, R., SCHWENZER, N.:
Arzneimitteltherapie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1980

ROTGANS, J.:
Die Bedeutung des Speichels bei der Entstehung der Karies
Kariesprophylaxe 2, 57-63 (1979)

ROTHKOPF, M. und VOGEL, G.:
Neue Befunde zur Wirksamkeit und zum Wirkmechanismus des Roßkastaniensaponins Aescin
Arzneim. Forsch. 26, 225-235 (1976)

SALZMANN, O.:
Mund- und Zahnpflegemittel
In: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie
4. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1975

SCHRÖDER, H.:
Orale Strukturbiologie
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1976

SCHULTZ-HAUDT, D. and SÖLNA, J.:
Dynamics of the inflammatory reaktion
J. periodont. Res. 1, 205-211 (1966)

SILNESS, J. and LÖE, H.:
Periodontal disease in pregnancy
2, Correlation between oral hygiene and periodontal condition
Acta Odont. Scand. 22, 121-135 (1964)

SÖDERHOLM, G. and EGELBERG, J.
Morphological changes in gingival blood vessels during developing gingivitis in dogs
J. periodont. Res. 8, 16-20 (1973)

SÖDERHOLM, G. and ATTSTRÖM, R.:
Vascular permeability during initial gingivitis in dogs
J. periodont. Res. 12, 395-401 (1977)

SPRANGER, H.:
Indication and methodology of gingival sulcus hygometry in the dental operatory
Electromedica 4, 143-148 (1980)

SQUIERER, C.A. and JOHNSON, N.W.:
Permeability of oral mucosa
British Med. Bullt. 31, 169-175 (1975)

STEINBERG, A., JOSEPH, C. and EVANS, M.:
Sulcular penetration and diffusion into surrounding tissues of Cl4-phenytoin and Cl4-albumin
J. periodont. Res. 16, 481-489 (1981)

STERN, J.B.:
Current concepts of the dentogingival junktion: The epithelial and connective tissue attachments to the tooth
J. Periodontol. 52, 465-476 (1981)

SUPPIPAT, N. and SUPPIPAT, N.:
Evaluation of an electronic device for gingival fluid quantitation
J. Periodontol. 48, 388-394 (1977)

TOLO, K.J.:
Penetration of human albumin through the oral mucosa of guinea pigs immunized to this protein
Arch. Oral Biol. 19, 259-263 (1974)

TOPOLL, H. und LANGE, D.:
Messung der Sulcus-Flüssigkeit als diagnostische Maßnahme bei Parodontalerkrankungen
Quintessenz 6, 99-103 (1980)

VEVEY, De Artauld:
zit. nach Jacker: Zur Pharmakologie der Roßkastanie
Zbl. Pharm. 116, 959-968 (1977)

VOGEL, G., MAREK, M.-L., OERTNER, R.:
Zur Frage der Wertbestimmung antiexsudativ wirkender Pharmaka
Arzneim. Forsch. 18, 426-429 (1968)

VOGEL, G., ÜBEL, H.:
Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie III
Arzneim. Forsch. 10, 275-280 (1960)

WACHTEL, H.:
Sulcus-Fluid-Fließ-Rate und Periotron als klinische Testmethoden zur Feststellung parodontaler Insuffizienz
Med. Diss. Tübingen 1982

WAGNER, H.:
Flavonoid-Drogen
in Pharmazeutische Biologie, Band 3
Drogen und ihre Inhaltsstoffe
G. Fischer Verlag, Stuttgart 1980

WAGNER, H.R. und WEINERT, W.:
Klinische Untersuchung der kariesprophylaktischen Wirksamkeit fluorhaltiger Zahnpasten
Kariesprophylaxe 3, 67-74 (1981)

WAITE, I.M., SAXTON, C.A., YOUNG, A., WAGG, B.J., CORBETT, M.:
The periodontal status of subjects receiving non-stereidal anti-inflammatory drugs
J. periodont. Res. 16, 100-108 (1981)

WANNEMACHER, E.:
Auswirkungen von Zahnpflegemitteln auf Zahnhartgewebe und Schleimhaut
Fette, Seifen, Anstrichmittel 63, 934-938 (1961)

WANNEMACHER, E.:
Über die Auswirkungen von Tensiden auf die Mundschleimhaut
Fette, Seifen, Anstrichmittel 74, 177-180 (1972)

ZACCHARISSON, B.U.:
A histological study of experimental gingivitis in man
J. periodont. Res. 3, 293-302 (1968)

Z'GRAGGEN, W.:
Zur Messung der gingivalen Sulcusflüssigkeit am Menschen
Med. Diss. Zürich 1970

ZOLLINGER, H.:
Pathologische Anatomie
Band I, Allgemeine Pathologie
4. Aufl., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1975

Herrn Professor Dr. Dr. P. Riethe danke ich für die Annahme als Doktorand, die Überlassung des Themas, die Unterstützung und fachliche Beratung bei der Durchführung der Arbeit, sowie für seine Vermittlung von Freude an wissenschaftlicher Arbeit.

Mein Dank gilt allen Probanden für ihr Engagement, Herrn Dr. Harndt und Herrn Dr. Weinert von der blend-a-med Forschung, die das Periotrongerät, die Zahnpasten und die Zahnbürsten zur Verfügung stellten, Herrn G. Schubring vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen für die statistischen Berechnungen, sowie Frau Freiberg, Frl. Kapp, Herrn Dipl. Biochem. Netuschil und Herrn Dr. Reich.

LEBENSLAUF

Am 26. Januar 1957 wurde ich, Wolfgang Franz Josef PETER, als Sohn des Kaufm. Angestellten Wolfgang PETER und seiner Frau Anna-Elisabeth PETER, geb. Zuber, in Hindelang geboren.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die kath. Knabenvolksschule in Sonthofen, ab 1967 das Gymnasium in Oberstdorf, wo ich am 25. Juni 1976 die allgemeine Hochschulreife erwarb.

Meinen Wehrdienst leistete ich von Juli 1976 bis September 1977 ab.

Zum Wintersemester 1977 immatrikulierte ich mich an der Universität Marburg für das Studium der Zahnmedizin. Im März 1980 legte ich dort die zahnärztliche Vorprüfung ab, um ab dem Sommersemester 1980 mein Studium an der Universität Frankfurt/Main fortzusetzen. Am 16. Dezember 1982 bestand ich dort das zahnärztliche Staatsexamen.

Seit Januar 1983 wohne ich in Tübingen und bin seit September 1983 in einer zahnärztlichen Praxis tätig.